

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Ottimizzare la selezione della monoterapia dopo angio-plastica coronarica: aspirina vs inibitori P2Y12

Premessa

L'aspirina è entrata nell'uso da tre decenni come terapia anti-piastrinica dopo angio-plastica coronarica percutanea (PTCA). In seguito, gli studi CURE (1) e CREDO (2) hanno mostrato la riduzione degli eventi ischemici e trombotici con l'aggiunta di clopidogrel all'aspirina (rispetto alla sola aspirina) dopo PTCA o infarto del miocardio (IMA), dato che costituisce la base a favore della doppia terapia anti-piastrinica (DAPT). La dimostrazione di maggiori tassi di eventi ischemici dopo l'interruzione della terapia anti-piastrinica ha portato a raccomandare il prolungamento della DAPT per almeno 12 mesi, come attualmente indicato dalle linee guida (LG). La DAPT si associa però a maggiori tassi di sanguinamento.

I miglioramenti degli *stent*, delle tecniche di posizionamento e delle terapie anti-piastriniche hanno ridotto gli eventi ischemici. Sono quindi stati eseguiti studi per valutare l'efficacia della DAPT di breve durata con due strategie principali:

1. monoterapia con aspirina dopo DAPT di breve durata;
2. monoterapia con un inibitore di P2Y12 (ticlopidina, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) dopo DAPT di breve durata.

Questa revisione (3) descrive tutti i principali studi sulla DAPT di breve durata e propone un nuovo algoritmo di trattamento individualizzato dopo PTCA.

DAPT di 6 mesi seguita da monoterapia con aspirina

Gli studi iniziali hanno valutato sicurezza ed efficacia di DAPT per 6 mesi seguita da monoterapia con aspirina nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile (CIS). In questi studi il comparatore era DAPT per 12 mesi o DAPT prolungato (18-24 mesi) e le caratteristiche importanti erano:

- la maggior parte dei pazienti è stata sottoposta a PTCA per CIS;
- la maggior parte degli studi ha randomizzato i pazienti al momento della procedura di PTCA oppure a 30 giorni (qualcuno ha randomizzato a 6 mesi);
- quasi tutti gli studi hanno utilizzato *stent* medicati (DES) di seconda e ultima generazione;
- tutti gli studi hanno dimostrato la non inferiorità per diversi *end-point* compositi, ad eccezione dello studio PRODIGY (4), che era uno studio di superiorità (con l'*end-point* composito di mortalità per tutte le cause, IMA e *ictus*) e non differiva negli *end-point* di mortalità tra DAPT per 6 mesi e 24 mesi. Anche una metanalisi con potenza adeguata ha mostrato differenze significative negli eventi ischemici con DAPT di breve durata (5);
- in questi studi erano sotto-rappresentati pazienti con malattia della coronaria principale sinistra, occlusioni totali croniche, malattia del *graft* venoso e *shock* cardiogeno;
- il tasso di eventi era basso in tutti gli studi, a dimostrazione dei risultati migliori con PTCA e DES di nuova generazione, anche se questo potrebbe dipendere dall'interruzione anticipata di alcuni studi e dal *follow-up* incompleto;
- tutti gli studi hanno mostrato che il tasso di sanguinamento è inferiore con DAPT per 6 mesi.

Sulla base delle evidenze disponibili, dopo PTCA nella CIS le LG delle principali Società raccomandano DAPT per 6 mesi, seguita da monoterapia con aspirina.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

DAPT di 3 mesi seguita da monoterapia con aspirina

Questo schema è stato valutato in 2 studi che hanno arruolato prevalentemente pazienti con CIS: RESET (6) e OPTIMIZE (7). I pazienti erano a rischio medio-basso (sono stati esclusi gli STEMI) e hanno mostrato risultati non inferiori in termini di *end-point* ischemici. Il tasso di sanguinamento maggiore era inferiore nel gruppo con DAPT più breve.

DAPT di 1 mese seguita da monoterapia con aspirina in pazienti ad alto rischio di sanguinamento

Il recente studio ONYX ONE (8) nella popolazione ad alto rischio di emorragia ha confermato che una DAPT di 1 mese può essere praticata in modo sicuro senza aumentare gli eventi ischemici. Tuttavia, nella maggior parte degli studi con DAPT per 1 mese, gli eventi ischemici erano più frequenti rispetto a quanto ottenuto con terapia più prolungata, ad indicare che il rischio ischemico di questi pazienti è ancora alto. Attualmente, nei pazienti con CIS ed elevato rischio di sanguinamento le LG raccomandano una DAPT per 1 o 3 mesi seguita da monoterapia con aspirina.

DAPT di 3 mesi o 1 mese seguita da monoterapia con P2Y12 inibitori

Sebbene l'aspirina sia considerata la base della terapia anti-aggregante, il suo ruolo nella prevenzione secondaria è stato messo in discussione ed è stata presa in considerazione una strategia alternativa che prevede di continuare solo con inibitori di P2Y12 dopo aver interrotto l'aspirina. Il presupposto di questa strategia è ridurre le complicanze emorragiche, in particolare la tossicità gastro-intestinale, senza aumentare l'incidenza di eventi ischemici. Caratteristiche e conclusioni degli studi:

- la maggior parte dei pazienti arruolati era a basso rischio, con percentuali più elevate di CIS, ad eccezione di TWILIGHT (9);
- la randomizzazione è stata eseguita al momento della PTCA o entro 3 mesi in tutti gli studi tranne TWILIGHT;
- in tutti gli studi gli *end-point* ischemici non differivano tra i 2 gruppi, anche se gli esiti erano migliori negli studi che eseguivano PTCA guidata da tecniche di *imaging* (US intra-vascolare o OCT);
- il tasso di sanguinamento era significativamente minore con inibitori di P2Y12 in monoterapia rispetto alla tradizionale DAPT in tutti gli studi, ad eccezione di GLOBAL LEADERS (10);
- come negli studi in monoterapia con aspirina, erano sotto-rappresentati i pazienti con malattia della coronaria principale sinistra, occlusioni totali croniche, *shock* cardiogeno e STEMI. Tuttavia, negli studi con inibitori di P2Y12 in monoterapia c'erano percentuali più elevate di lesioni complesse (maggior lunghezza dello *stent*, presentazione clinica come NSTEMI/angina instabile, malattia multi-vasale).

Studi che valutano esclusivamente le sindromi coronariche acute (SCA)

Nelle SCA, le attuali LG consigliano una DAPT per 12 mesi. Questa raccomandazione si basa principalmente su due studi fondamentali di 2 decenni fa (1,2).

DAPT di breve durata (3 o 6 mesi) seguita da monoterapia con aspirina. I pazienti che si presentano con SCA non sono solo ad alto rischio per eventi ischemici futuri, ma anche per eventi emorragici. Gli studi per valutare l'utilità della DAPT di breve durata seguita da monoterapia con aspirina per ridurre il rischio di sanguinamento hanno dato risultati contrastanti. Lo studio REDUCE (11), di durata molto breve (3 mesi), ha evidenziato la non inferiorità a un 1 anno per l'*end-point* primario in confronto alla DAPT per 12 mesi, sebbene con ampio intervallo di confidenza. Nella DAPT di brevissima durata sono però stati osservati maggiori tassi di mortalità e di trombotosi

Aggiornamenti Scientifici FADOI

degli *stent*. Alcuni dati sono incoraggianti ma ci sono molti elementi confondenti nei vari studi, che non sono omogenei e i cui risultati vanno interpretati con molta prudenza.

DAPT di brevissima durata (1 o 3 mesi) seguita da monoterapia con inibitori di P2Y12. Questo approccio sembra appropriato nel sottogruppo di pazienti con elevato rischio di ischemia e sanguinamento.

Individualizzazione della DAPT sulla base dei profili di rischio

La DAPT deve essere individualizzata sulla base del profilo di rischio ischemico e di sanguinamento. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia danno una raccomandazione di classe II per utilizzare i punteggi di rischio per confrontare l'utilità di una DAPT prolungata rispetto a quella breve: il **DAPT-score** per valutare il rischio ischemico e il **PRECISE-DAPT score** e il **PARIS score** per il rischio di sanguinamento.

Algoritmo per la DAPT dopo PTCA

Vista l'ampia letteratura disponibile, non è semplice per il medico selezionare la terapia anti-piastrinica da instaurare e la sua durata ottimale. Questo algoritmo prova a dare un quadro sintetico e facilmente comprensibile. In conclusione, mentre la rimozione dell'inibitore P2Y12 dopo una breve DAPT sembra sicura nella popolazione a basso rischio, la rimozione dell'aspirina e la continuazione dell'inibitore P2Y12 in monoterapia sarebbe la strategia preferita nei pazienti a rischio da intermedio ad alto per mitigare il rischio di sanguinamento.



Aggiornamenti Scientifici FADOI

Bibliografia

1. Yusuf S, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* [2001, 345: 494–502](#).
2. Steinhubl SR, et al. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* [2002, 288: 2411–20](#).
3. Yerasi C, et al. Optimizing monotherapy selection, aspirin versus P2Y12 inhibitors, following percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* [2020, 135: 154-65](#).
4. Valgimigli M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* [2012, 125: 2015–26](#).
5. Giustino G, et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* [2015, 65: 1298-310](#).
6. Kim BK, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET trial (REal Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* [2012, 60: 1340-8](#).
7. Ferez F, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents: the OPTIMIZE randomized trial. *JAMA* [2013, 310: 2510–22](#).
8. Windecker S, et al. Polymer-based or polymer-free stents in patients at high bleeding risk. *N Engl J Med* [2020, 382: 1208-18](#).
9. Mehran R, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients after PCI. *N Engl J Med* [2019, 381: 2032–42](#).
10. Vranckx P, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* [2018, 392: 940–9](#).
11. De Luca G, et al. Final results of the randomised evaluation of short-term dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndrome treated with a new-generation stent (REDUCE trial). *EuroIntervention* [2019, 15: e990-8](#).